UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1957 - N° 200

SUR UN CAS DE XANTHOMES DISSÉMINÉS

Travail de la Clinique
des maladies cutanées et syphilitiques (Professeur JOULIA)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 29 novembre 1957

PAR

Pierre DEROFF

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine
et de la France d'Outre-Mer

Né le 26 mai 1932, à Lothey (Finistère)

Examinateurs de la Thèse / Juges

MM. JOULIA, Professeur, Président.
DELMAS-MARSALET, prof.
LE COULANT, agrégé
BERGOUIGNAN, agrégé.

BORDEAUX

UNION FRANÇAISE D'IMPRESSION
185, Cours de la Marne

1957

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543917_0053

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1957 - N° 200

SUR UN CAS DE XANTHOMES DISSÉMINÉS

Travail de la Clinique
des maladies cutanées et syphilitiques (Professeur JOULIA)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 29 novembre 1957

PAR

Pierre DEROFF

Elève de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine
et de la France d'Outre-Mer

Né le 26 mai 1932, à Lothey (Finistère)

Examinateurs de la Thèse : MM. JOULIA, Professeur, Président. DELMAS-MARSALET, prof. LE COULANT, agrégé. BERGOUIGNAN, agrégé. — Juges

BORDEAUX

UNION FRANÇAISE D'IMPRESSION
185, Cours de la Marne

1957

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE, G. PORTMANN

DOYEN : M. SIGALAS. — **ASSESSEUR** : M. TAYEAU

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. A MANDOUL, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS, BEAUVIEUX, CREYX, MAURIAC, BONNIN, GOLSE

PROFESSEURS

	MM.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	G. PORTMANN
Clinique chirurgicale	F. PAPIN
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
Clinique médicale et des maladies infectieuses	E. AUBERTIN
Clinique odonto-stomatologique	X. J. DUBECQ
Pharmacie	G. VITTE
Physiologie	R. FABRE
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	C. JOULIA
Clinique d'accouchements	M. RIVIERE
Clinique médicale	R. de GRAILLY
Clinique des maladies des voies urinaires	R. DARGET
Médecine légale et médecine du travail	P. DERVILLEE
Clinique médicale des maladies des enfants	A. FONTAN
Hygiène et Clinique de la tuberculose	F. PIECHAUD
Physique médicale et pharmaceutique	C. PIFFAULT
Toxicologie et hygiène appliquée	R. CASTAGNOU
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	J. REBOUL
Clinique chirurgicale	L. MASSE
Botanique et cryptogamie	R. GIRARD
Chimie	P. MESNARD
Anatomie	R. DUFOUR
Clinique médicale	P. BROUSTET
Clinique gynécologique	J. MAGENDIE
Chimie biologique et médicale	F. TAYEAU
Anatomie générale et histologie	G. MAYER
Physique pharmac. (T.P.)	P. BLANQUET
Pathologie générale et experimentale	R. SARIC
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	L. POUYANNE
Hydrologie thérapeut. et climatologie	J.-J. DUBARRY
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Immunologie (T. P.)	R. PAUTRIZEL
Bactériologie	MOUSTARDIER
Carcinologie	A. LACHAPELE
Hydrologie pharm. (T.P.)	CAZAUX
Clinique ophtalmologique	E. BESSIERE
Anatomie pathologique et micrroscopie clinique	H. LEGER
Matière médicale	MASQUELIER
Médecine et hygiène tropicales et Clinique des maladies exotiques	G. MORETTI
Path. et clinique chirur.	LAUMONIER
Pathologie médicale	LENG-LEVY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. MAHON (Obstétrique),
Mlle ROUGIER (Physiologie), M. DESPONS (Oto-rhino-laryngologie).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Anatomie	F. RIGAUD
Biochimie médicale	E. NEUZIL
Pathologie expérimentale	J. FAURE
Pharmacie (2e section)	R. QUILICHINI
Histologie	R. STOLL
Anatomie	H. CABANIE
Physique médicale	J. DUHAMEL
Pharmacie (1re section)	P. ROMAIN

CHARGÉS DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

MM. J. MARQUEVIELLE (Biochimie médicale); J. BIRABEN (Anatomie pathologique)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Médecine générale	BERGOUIGNAN
Chirurgie générale	J. CHAVANNAZ
Pédiatrie et puériculture	P. VERGER
Urologie	J. LANGE
Obstétrique	CHASTRUSSE
Médecine légale et médecine du travail	P. L'EPEE
Chirurgie générale	J. VILLAR
Chirurgie générale	R. TINGAUD
Chirurgie générale	DEPAULIS
Médecine générale	LAVIGNOLLE
Obstétrique	G. FAUGERE
Odonto-stomatologie	P. BENOIT
Médecine générale	MARTIN-DUPONT
Médecine générale	DAVID-CHAUSSE
Médecine générale	J. RIVIERE
Chirurgie générale	DARMAILLACQ
Ophtalmologie	L. CORCELLE
Oto-rhino-laryngologie	M. PORTMANN
Pneumo-phtisiologie	P. FREOUR
Neurologie et psychiatrie	M. BLANC

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Obstétrique sociale	MAHON
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Accouchements	CHASTRUSSE / FAUGERE
Puériculture	VERGER / PERY
Législation pharmaceutique	COUSTAU
Cryptogamie	LAUBIE
Organographie et physiologie végétale	TEMPERE
Chimie biologique	NIVET
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	VILLAR / CHAVANNAZ / TINGAUD / LAPORTE
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	Mme LINQUETTE
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopharmacie	CORTESI
Droit médical international	AUBY
Médecine légale	L'EPEE
Séméiologie médicale	J. RIVIERE
Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Bactériologie	DULONG DE ROSNAY
Embryologie	STOLL
Pathologie médicale	BERGOUIGNAN / LAVIGNOLLE

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Faible témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon affection.

A MA FEMME

Avec l'expression de mon tendre amour.

A MES BEAUX-PARENTS

A MA SŒUR

A MON ONCLE

A TOUS LES MIENS ET A TOUS MES AMIS

A NOS PROFESSEURS DE L'ECOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTE DE LA MARINE
ET DE LA FRANCE D'OUTRE-MER

A NOS MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE DE BORDEAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR TEXIER

qui nous a inspiré cette thèse.

Nous lui exprimons notre respectueuse gratitude pour la très grande bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

A MONSIEUR LE MEDECIN-GENERAL LE BRETON

Directeur de l'Ecole Principale
du Service de Santé de la Marine et de la France d'Outre-Mer
Commandeur de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945
Croix de Guerre T.O.E.
Chevalier des Palmes Académiques

A MONSIEUR LE MEDECIN EN CHEF DE 2e CLASSE
F U C H S

Sous-Directeur de l'Ecole Principale
du Service de Santé de la Marine et de la France d'Outre-Mer
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre T.O.E.

A NOS JUGES :

Hommage respectueux.

MONSIEUR LE DOCTEUR BERGOUIGNAN

Agrégé de Médecine Générale
Médecin des Hôpitaux
Croix de Guerre 1939-1945
Officier des Palmes Académiques

MONSIEUR LE DOCTEUR LE COULANT

Agrégé de Dermatologie et Syphiligraphie
Médecin dermato-vénérologiste des Hôpitaux
Officier des Palmes Académiques

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DELMAS-MARSALET

Professeur de Clinique des Maladies Nerveuses et Mentales
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier des Palmes Académiques

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JOULIA

Professeur de Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques
Expert de l'Organisation Mondiale de la Santé
Chevalier de la Légion d'Honneur
Commandeur dans l'Ordre de la Santé Publique
Officier des Palmes Académiques

Pour le très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider cette thèse.

Hommage de respect et de gratitude.

INTRODUCTION

A propos d'une observation de xanthomes disséminés recueillie dans le Service de la clinique dermatologique du Professeur JOULIA, il nous a semblé intéressant de pousser plus avant l'étude de ce cas clinique et ce faisant, d'effectuer une revue générale de cette affection.

Certes, le domaine des xanthomatoses, affections qui ont été définies comme des « maladies du métabolisme des lipides », s'est considérablement enrichi au cours des vingt dernières années au point de constituer de nos jours, un des grands chapitres de la pathologie.

Mais grâce à quelques essais de classification que nous mentionnerons en début d'exposé, il nous sera facile de situer avec précision le « xanthome disséminé » par rapport à l'ensemble des lipoïdoses.

Dans un second temps, nous étudierons l'historique de l'affection, puis nous passerons à sa description clinique, en mentionnant :

a) Son aspect dermatologique.

b) Ses localisations possibles au niveau des muqueuses et des viscères.

c) Ses critères biologiques.

Nous en étudierons ensuite :

— l'anatomie pathologique.

— la pathogénie.

— le pronostic.

— le traitement.

Et nous terminerons par la présentation de notre malade.

CLASSIFICATION

Nous citerons pour mémoire la classification de POLANO. Cet auteur ne s'en tint qu'aux lésions cutanées des xanthomatoses en faisant abstraction de toute localisation viscérale ou osseuse concomitante. A noter que dans son travail, l'auteur allemand a fixé la nosologie de l'affection qu'il dénomme « xanthomatose disséminée ».

Par la suite plusieurs auteurs, considérant à la fois l'élément cutané et l'élément viscéral des xanthomatoses, ont tenté d'autres classifications fondées sur des critères physiques, histochimiques ou biologiques. Toutes se sont avérées défectueuses. Plus récemment, en 1950, THANNHAUSER, tenant compte des modifications de la teneur du sang en lipides et en cholestérol au cours des xanthomatoses, a établi une classification nettement éclectique. Cet auteur distingue :

1. - LES XANTHOMATOSES HYPERCHOLESTEREMIQUES

a) La xanthomatose essentielle, englobant :

1) Le xanthélasma des paupières et les xanthomes tubéreux et plans.

2) Les xanthomes des tendons.

3) Les xanthomes des vaisseaux et de l'endocarde.

4) Les formes frustes de la xanthomatose essentielle.

b) La xanthomatose hypercholestérémique secondaire, comprenant :

1) La cirrhose biliaire xanthomateuse.

2) Les cas rares de maladies chroniques du foie :

Hémochromatose,

Obstruction des voies biliaires.

c) Hypercholestérolémie de l'hypothyroïdisme.

II. - L'HYPERLIPEMIE AVEC XANTHOMES ERUPTIFS SECONDAIRES

a) Hyperlipémie idiopathique :

1) De l'enfant.

2) De l'adulte.

b) Hyperlipémie symptomatique :

1) Hyperlipémie du diabète sévère.

2) Hyperlipémie de la pancréatite chronique.

3) Hyperlipémie associée à un trouble d'origine glycogénique.

4) Hyperlipémie de la néphrose lipoïdique.

III. - LES XANTHOMATOSES NORMOCHOLESTEREMIQUES

a) Granulome éosinophilique xanthomateux avec :

1) Ses manifestations cutanées :

Les xanthomes disséminés,

Les éruptions pétéchiales.

2) Le diabète insipide et les xanthomes disséminés de la peau.

3) Le granulome éosinophilique xanthomateux généralisé.

4) Le syndrome de SCHULLER-CHRISTIAN.

b) Les cellules xanthomateuses des tissus inflammatoires et des tumeurs.

1) *Dans les tissus inflammatoires :*

— Le xanthome inflammatoire du sein.

— La dysplasie osseuse fibro-kystique.

— La lipodystrophie de WHIPPLE.

2) *Dans les tumeurs :*

— Le nœvo-xantho-endothéliome.

— Le xanthome polykystique lymphangiomateux.

— Le xanthome à cellules géantes.

c) Dans un dernier paragraphe :

1) La lipo-protéinose.

2) La nécrobiose lipoïdique des diabétiques.

Cette classification a été exposée par le Professeur NANTA, de Toulouse, dans le Bulletin de la Société française de dermatologie (1954).

En 1951, FROEHLICH simplifiant l'exposé de THANNHAUSER, propose la classification suivante, qui nous inspirera tout au long de notre travail :

a) Les xanthomatoses avec hypercholestérolémie :

— La xanthomatose cutanéo-tendineuse.

— La xanthomatose hypothyroïdienne

— La xanthomatose diabétique.

— La xanthomatose hépatique.

b) Les xanthomatoses sans hypercholestérolémie :

— Le nœvo-xantho-endothéliome.

— La maladie de WHIPPLE.

— *Le xanthome disséminé.*

— La maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN.

— Les tumeurs et les granulomes xanthélasmisés.

En résumé : FROEHLICH, comme THANNHAUSER mettent l'accent sur le caractère fondamental du xanthome disséminé : c'est une xanthomatose sans hypercholestérolémie. En dehors de ce caractère biologique, nous verrons que l'affection s'individualise par son aspect clinique, son évolution et même son traitement.

HISTORIQUE

L'affection a été décrite pour la première fois en 1867 par Von Graefe, qui, d'ailleurs, la confondait avec la xanthomatose cutanéo-tendineuse.

— Le premier examen anatomo-pathologique de la lésion cutanée est dû à Virchow, qui, y trouvant « du tissu fibreux et une substance se colorant par la matière colorante de la graisse », proposa le terme de « fibroma lipomatodes ».

— En 1922, Siemens notait la caractéristique essentielle de ces xanthomes : celle de ne pas s'accompagner d'hypercholestérolémie.

— Weidman, en 1937, décrivant l'aspect clinique des lésions cutanées, constatait une certaine analogie avec les xanthomes diabétiques et proposait la dénomination de xanthome pseudo-diabétique.

— Parallèlement à ces études cliniques, histologiques et humorales, se multiplient les connaissances des localisations viscérales de la maladie, et l'affection, de dermatologique, devient une maladie générale.

CLINIQUE

I. — ETIOLOGIE

a) *Fréquence :* Il s'agit d'une affection exceptionnelle. On ne trouve dans la littérature mondiale qu'une soixantaine de cas présentant les caractéristiques de la maladie.

b) *Sexe :* Le sexe masculin y semble un peu plus prédisposé que le sexe féminin. FROEHLICH, sur 54 observations, rapporte 39 cas chez l'homme et 15 chez la femme.

c) *Age :* L'affection atteint surtout les adultes, mais peut se rencontrer à tous les âges de la vie.

d) *Le caractère héréditaire* de la maladie a été invoqué dans un cas, par MACKENSIE ; mais un tel caractère n'est pas la règle.

II. — SYMPTOMATOLOGIE

a) Aspect dermatologique :

L'affection se traduit par une affection cutanée, le plus souvent très apparente. Il s'agit alors d'éléments papuleux de petites dimensions, de la taille d'une tête d'épingle à celle d'un pois ou d'une pièce de 50 centimes. Des éléments plus importants sont rares.

En général disséminés sur l'ensemble des téguments, ces éléments peuvent être confluents en grappes. Ils sont électivement localisés le long des plis de flexion des grandes articulations où ils affectent souvent une disposition linéaire. On les rencontre ainsi aux plis de l'aîne et du coude, au niveau des creux axillaires et poplités, mais ils peuvent atteindre également la face la nuque (parties latérales) et le scrotum.

De coloration jaune clair, les éléments peuvent être brun acajou, ou légèrement violacés ou même franchement rouges. Ils sont souvent entourés d'un halo érythémateux. La classique teinte chamois n'apparaît souvent qu'à la vitro-pression.

Quelquefois les éléments dermatologiques sont loin d'être aussi typiques, et peuvent donner le change avec des dermatoses d'autres natures. Il peut s'agir d'éléments pseudo-pétéchiaux, simulant un purpura dont ils diffèrent par de petites télangiectasies à la surface.

Par leur aspect, ils peuvent prêter à confusion avec un eczéma séborrhéique, un impétigo, une neurogliomatose, un urticaire pigmentaire.

Exceptionnellement, l'éruption peut passer inaperçue tant les éléments sont rares.

Un tel fait montre l'intérêt d'un examen minutieux de la peau, et éventuellement d'une biopsie des éléments cutanés suspects.

b) Les localisations au niveau des muqueuses et des viscères :

En dehors des localisations aux téguments, on peut observer une infiltration xanthomateuse des muqueuses. Les muqueuses communément atteintes sont les muqueuses pharyngée, trachéale, laryngée et anale. Comme l'on fait remarquer SENDRAIL et BAZEX, il est exceptionnel que les papules des muqueuses diges-

tives ou respiratoires conditionnent des troubles fonctionnels importants (dysphagie, dysphonie, gêne respiratoire). Néanmoins, dans certains cas, l'atteinte du larynx peut être très importante et entraîner une raucité de la voix et même du stridor. Au maximum, elle peut même nécessiter une trachéotomie.

— *Les membranes de l'œil* peuvent aussi être le siège d'infiltrations xanthomateuses.

— En ce qui concerne les *localisations viscérales*, on peut observer une atteinte du poumon, de l'estomac, du péricarde et du névraxe. Tant et si bien qu'en présence de xanthomes disséminés comme de toute xanthomatose, il est de bonne règle d'étudier l'état du foie, de la rate, du cœur et des vaisseaux.

Enfin, l'association relativement fréquente de xanthomes disséminés et de diabète insipide suggère l'hypothèse d'une atteinte de l'infundibulo-tuber. Les résultats d'autopsie ont confirmé cette hypothèse.

Du point de vue dermatologique, il faut noter que les xanthomes disséminés sont souvent associés à d'autres dermatoses, entre autres : *le parapsoriasis*. L'exposé de GREEMBAUM dans les archives de dermatologie et syphilis (1926) est significatif à cet égard.

L'évolution des xanthomes disséminés se fait par poussées successives, entrecoupées de phases de régression. Classiquement, l'affection dure de 2 à 10 ans, mais il n'y a là rien d'absolu. On a décrit des formes fulgurantes ou au contraire des formes prolongées (chez notre malade les éléments cutanés datent d'une trentaine d'années).

c) Les critères biologiques :

Comme nous l'avons vu antérieurement, les xanthomes disséminés sont caractérisés par deux critères essentiels :

— lipémie normale,

— cholestérolémie normale.

On désigne sous le nom de lipémie totale, l'ensemble des substances contenues dans le plasma présentant la propriété d'être solubles dans les solvants des graisses.

Les *composants* de la lipémie plasmatique sont : les *graisses neutres* ou triglycérides, les *phosphatides*, le *cholestérol libre* et *estérifié* et *l'insaponifiable X*. La composition de la lipémie chez l'individu normal a été étudié par Froehlich (en mgr. %).

Lipémie totale	Acides gras	Graisses neutres	Cholesterol			Phosphatides
			Total	Estérifié	Libre	
600 mgr.	350 mgr.	130 mgr.	190 mgr.	130 mgr.	60 mgr.	200 mgr.

Dans les *xanthomes disséminés*, la *lipémie totale* est à peine modifiée. Quelques auteurs ont cité des chiffres avoisinant les 800 mgr. Il est rare qu'elle s'abaisse au dessous de 5 gr. par litre.

La cholestérolémie se situe en règle générale entre 100 et 250 mgr. Seuls Spillmann et Watrin ont observé une hypercholestérolémie atteignant plus de 500 mgr. dans un cas de xanthomes disséminés.

Le rapport cholestérol estérifié/cholestérol libre est tout à fait normal. *La phosphatidémie* est normale.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Epreuve d'hyperlipémie alimentaire. — Cette épreuve qui consiste à étudier les modifications de la lipémie après ingestion

d'un repas riche en graisses, est une méthode complémentaire permettant d'apprécier, elle aussi, le métabolisme lipidique.

La nature du repas d'épreuve est variable selon les auteurs. Wile, Eckstein et Curtis font ingérer au malade 100 gr. d'huile d'olive ; Turner, Davidson et White, 250 gr. de crème. Froehlich propose l'ingestion de 100 gr. de beurre avec 30 gr. de pain ou de 100 cm^3 d'huile d'olive sous forme de mayonnaise.

Le malade reste au repos pendant toute la durée de l'épreuve. Le sang est prélevé à jeun, puis 2, 4, 6 et 8 heures après l'ingestion du repas. Sur chaque échantillon prélevé, on dose dans le sérum le taux des lipides totaux et du cholestérol. Au cours de cette épreuve la lipémie totale subit une augmentation moyenne de 35 %. La flèche d'hyperlipémie se situe soit à la 4e heure, soit à la 6e heure.

Quant à la cholestérolémie, elle subit une élévation moyenne de 12 %, mais seulement dans 60 % des cas.

Les épreuves d'hyperlipémie alimentaire au cours de la *xanthomatose disséminée*, ne montrent pas d'altération, ni dans l'horaire, ni dans le pourcentage d'augmentation.

Les lipides peuvent encore être explorés *par les procédés électrophorétiques*. Par cette méthode, on peut reconnaître six grandes fractions lipo-protéiniques. A noter que dans les xanthomes disséminés, le lipidogramme n'est pas perturbé.

— Plus récemment *l'analyse immuno-électrophorétique* du sérum a été mise au point. Son principe consiste à faire dans une bande de gélose, l'électrophorèse d'un mélange de lipoprotéines. Un tel procédé d'investigation n'a pas été employé dans le xanthome disséminé.

ANATOMOPATHOLOGIE

Les *xanthomes disséminés* entrent dans le cadre des tumeurs histiocytaires. Ils siègent de préférence au niveau de la couche réticulaire ou papillaire du derme ; cette couche est constituée de fibres conjonctives fines et délicates et de fibres élastiques anastomotiques entre lesquelles se logent des cellules conjonctives fixes, quelques cellules rondes mobiles, des cellules clasmatocytiformes tous éléments du système réticulo-endothélial.

L'examen histologique du xanthome montre qu'il s'agit avant tout de *lésions granulomateuses* et révèle la présence de grandes cellules à protoplasme vacuolisé, d'apparence réticulée. Ce sont les *cellules xanthomateuses* ou cellules de CHAMBARD. Les caractères de ces cellules ont été définis par Lucien LEGER :

« A l'état frais, le protoplasme est granuleux, contenant des gouttelettes de lipoïdes biréfringentes au microscope polariseur. L'inclusion à la paraffine et le traitement par le xylol dissolvant des graisses, confèrent au protoplasme un caractère finement aréolaire ; cet aspect spumeux a fait désigner la cellule : « Schaumzelle » ou « foam-cell ». Les cellules xanthomateuses arrondies, d'un diamètre de 25 à 30 microns, sont souvent observées sous l'aspect de masses protoplasmiques multinucléées où l'on compte jusqu'à 15 ou 20 noyaux peu riches en chromatine. La disposition en couronne de ces noyaux confère à l'ensemble l'allure d'une cellule géante ».

Pour ARNOLD, ces cellules géantes ou *cellules de* TOUTON naîtraient par division amitotique des cellules spumeuses ou spongiocytes.

En ce qui concerne *l'origine* des cellules xanthomateuses, les opinions des auteurs divergent. Certains admettent *l'origine histiocytaire ;* pour d'autres, la lésion débuterait au niveau des vaisseaux et s'effectuerait aux dépens des *cellules endothéliales* qui, sous l'influence de la thésaurismose lipoïdique subiraient une transformation spongiocytaire.

Selon GANS et STEIGLEDER, la lésion évoluerait en quatre phases :

a) *Phase proliférative :* marquée par la prolifération de l'endothélium des capillaires.

b) *Phase granulomateuse* : afflux de cellules histiocytaires, lymphoïdes, éosinophiles. Apparition de leucocytes traduisant l'inflammation.

c) *Dépôt de lipoïdes à l'intérieur* des cellules endothéliales et histiocytaires. Apparition des cellules géantes ou de TOUTON.

d) *Phase de fibrose :* marquée par l'apparition des fibroblastes.

Les lésions anciennes ne contiennent plus que quelques spongiocytes et des infiltrats de cellules lymphoïdes.

La lésion xanthomateuse est séparée de l'épiderme par une mince bande de tissu conjonctif sain. En général ces lésions sont peu vascularisées.

A l'examen histologique des xanthomes disséminés, tous les aspects précités se retrouvent plus ou moins intriqués et ce polymorphisme des lésions permet de les différencier des xanthomatoses cutanéo-tendineuses.

ANALYSE CHIMIQUE DES XANTHOMES DISSEMINES

Sur les coupes à congélation, traitées par les colorants des graisses (Soudan III, Rouge Scarlach), apparaît le contenu lipoïdique des cellules xanthomateuses. En lumière polarisée, un grand nombre de ces lipoïdes présente le phénomène de la double réfraction. Ce sont des esters du cholestérol, d'ailleurs associés à d'autres graisses.

La composition chimique des lésions cutanées disséminées a été bien étudiée par MONTGOMERY et OSTERBERG, dont FROEHLICH reproduit les travaux :

Teneur en graisses des xanthomes disséminés en gr. %

Auteur	Cas	Lipides totaux	Acides gras	Cholestérol			Phosphatides
				Total	Estérifié	Libre	
Montgomery . .	1	8,60	5,15	3,45	3,00	0,45	2 58
Montgomery . .	2	8,19	3,64	4,55	3,66	0,89	2,23

Ces xanthomes seraient donc riches en cholestérol et en phosphatides, mais pauvres en graisses neutres, ainsi qu'en témoigne le rapport lipides totaux/cholestérol qui varie entre 0,5 et 2.

Le cholestérol serait stocké sous la forme estérifiée. Le taux d'estérification atteint en effet plus de 80 % du cholestérol présent dans la lésion.

PATHOGÉNIE

Au sujet de la pathogénie des xanthomes disséminés, plusieurs inconnues subsistent. Certes, en ce qui concerne les xanthomatoses hypercholestérolémiques dont les caractéristiques biologiques essentielles consistent en une cholestérinémie et une lipémie totale augmentées, il est facile d'imaginer que le cholestérol et les lipides en excès dans les humeurs, infiltrent les cellules du tissu réticulo-endothélial pour déterminer les cellules spongieuses caractéristiques.

Mais dans le cas des *xanthomatoses normocholestérolémiques* qui, outre les xanthomes disséminés, englobent la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, la lipodystrophie intestinale et le nœvo-xantho-endothéliome, il n'existe aucun trouble biologique humoral des lipides. Dans ces conditions, comment expliquer l'infiltration lipidique des cellules réticulo-endothéliales ?

« Il semble qu'il s'agisse d'une déviation métabolique essentielle due à un défaut enzymatique intracellulaire » POLONOVSKY).

Par ailleurs, selon CANTAROW, le système réticulo-endothélial contrôlerait le métabolisme du cholestérol, le fixant quand la cholestérolémie s'élève, et inversement le libérant quand elle s'abaisse. Aussi, peut-on concevoir certaines hypocholestérolémies comme résultant d'une hyperactivité du système réticulo-endothélial (fixation exagérée), et certaines hypercholestérolémies comme résultant d'un hypofonctionnement (libération accrue).

Dans le cas des xanthomatoses normocholestérolémiques, il est possible d'imaginer que les éléments du système réticulo-endothélial (en l'occurrence histiocytes et cellules endothéliales) en état d'hyperactivité, puisent dans le sang circulant les lipides en excès, et transforment donc une hyperlipémie préexistante en normolipémie ?

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Nous avons vu, à propos de l'étude clinique des xanthomes disséminés, qu'en plus des lésions tégumentaires, ils peuvent donner lieu à une infiltration xanthomateuse des muqueuses.

La localisation bucco-pharyngée peut entraîner une confusion avec la protéinose lipidique d'Urbach-Wiethe. Mais cette dernière affection se caractérise :

— *par son allure clinique :* les lésions cutanées affectent la forme d'excroissances hyperkératosiques et ne sont pas localisées électivement au niveau des plis de flexion des articulations.

— *par son image anatomo-pathologique :* on n'y observe pas de spongiocytes et le dépôt des graisses s'effectue *en dehors des cellules.*

— *par les résultats de l'analyse chimique de ses lésions.* La nature du lipoïde déposé au niveau des lésions cutanées, n'est pas connue. Il s'agirait d'un phosphatide associé à une protéine.

— Du point de vue du *diagnostic différentiel,* il faut surtout envisager les relations des xanthomes disséminés avec les autres *xanthomatoses normocholestérolémiques* bien étudiées par Froehlich.

Certes la confusion n'est pas possible avec la *lipodystrophie intestinale* ou *maladie de* Whipple dans laquelle l'infiltration xanthomateuse se localise au niveau de la muqueuse intestinale et le long des chylifères mésentériques.

La *distribution* des lésions cutanées peut faire confondre le xanthome disséminé avec le *nœvo-xantho-endothéliome* de Mc DONAGH. Mais celui-ci peut être individualisé en se rapportant à la précocité d'apparition de ses lésions (c'est une maladie du jeune enfant), à leur évolution vers la guérison spontanée sans résidu cicatriciel, et aussi à leur aspect morphologique un peu différent.

— *Plus importante* est l'étude des rapports entre *xanthomes disséminés* et la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN. Du point de vue clinique, ce dernier syndrome se caractérise par la *triade symptomatique classique* : exophtalmie, diabète insipide et lacunes crâniennes. Mais la symptomatologie classique peut se réduire au diabète insipide ou tout simplement à l'exophtalmie.

Par contre, le syndrome de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, s'accompagne très fréquemment de *lésions cutanées* qui par leur histologie et leur composition chimique présentent une grande analogie avec les xanthomes disséminés.

Comme d'autre part, l'association xanthomes disséminés-diabète insipide est relativement fréquente (plusieurs cas ont été étudiés par H. MAMOU, A. CARTEAUD et A. LUMBROSO), on comprend que quelques auteurs aient établi une comparaison entre xanthome disséminé et syndrome de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN.

« Le xanthome disséminé représenterait l'équivalent cutané chez l'adulte de la maladie de HANS-SCHULLER-CHRISTIAN » (c'est aussi l'opinion de GADRAT). Quoi qu'il en soit, les deux affections diffèrent par leurs particularités évolutives.

PRONOSTIC

Il s'agit d'une maladie le plus souvent bénigne. Comme l'ont mentionné HERMANN et NATHAN, certains éléments cutanés sont susceptibles de régresser en laissant un petit résidu cicatriciel. D'autres éléments subsistent, vieillissent, se flétrissent et semblent devenir irréversibles, mais sont parfaitement tolérés.

Toutefois, certains éléments à tendance hémorragique, peuvent se localiser au niveau des muqueuses et même des viscères et donner lieu à des épistaxis, hémoptysies, hématémèses ou melœna cataclysmiques.

En dehors de cette dernière éventualité très rare, il faut tenir compte de l'appartenance des xanthomes disséminés au groupe des *réticulo endothélioses*, terme groupant toutes les affections dans lesquelles la prolifération du système réticulo-endothélial constitue l'élément primordial.

FREUD rapporte l'observation suivante. Il s'agit d'un malade de deux ans présentant :

— *de nombreux xanthomes disséminés.*

— *une cholestérolémie légèrement augmentée.*

— *une hyperleucocytose* à 13.000 éléments, sans formes jeunes dans le sang.

— *une moelle très riche*, avec un pourcentage élevé de promyélocytes.

Un mois plus tard, on note des ganglions axillaires et inguinaux un peu gros, une rate débordant le rebord costal d'un travers de doigt

Dans la formule sanguine, on constate la présence de 20 % de monocytes, 1 % de promyélocytes et 1 % de myéloblastes. Ces caractéristiques vont s'accentuer par la suite.

A trois ans, la rate déborde de 3,5 doigts, le foie déborde de quatre doigts. Le nombre des globules blancs subit des variations :

79.000 à deux ans et 10 mois.

141.000 à trois ans et trois mois.

111.000 à trois ans et onze mois.

Le pourcentage des blastes dans le sang périphérique atteint à certains moments 4 %, celui des promyélocytes 15 %, celui des myéloblastes, 34 %. La moelle se caractérise par un pourcentage élevé de formes jeunes.

Des épistaxis ,du melœna et des pétéchies apparaissent vers trois ans et demi. Ils sont responsables d'une anémie intense. En dépit des traitements institués : transfusion, acide folique, irradiation de la rate, la situation continue à empirer et à quatre ans, l'état de l'enfant est des plus précaires.

Cette observation est rapportée par P. Denys et H. Malbrain.

Le cas de A. C. Crocker. semble devoir être rattaché au précédent. Un enfant chez qui des xanthomes cutanés apparaissent dès l'âge de 9 mois, développe par la suite une hépato-splénomégalie marquée avec leucocytose élevée, cholestérinémie et lipémie normales.

Dans les deux cas, les auteurs considèrent que leurs malades atteints de xanthomatose cutanée ont développé par la suite une leucémie myéloïde chronique.

Freud termine son exposé en concluant que « *la xanthomatose peut être accompagnée ou suivie d'un processus leucémique* ». En d'autres termes, on peut se demander s'il n'existe pas consécutivement à la prolifération du système réticulo-endothélial sous-cutané, responsable de la formation des xanthomes, une prolifération des cellules réticulo-endothéliales au niveau des organes hémo-lymphopoïétiques. Cette prolifération entraînerait une hyperactivité de ces organes, se traduisant cliniquement par une leucémie.

Certes, les deux cas décrits intéressent de jeunes enfants, alors que le xanthome disséminé est surtout une maladie de l'adulte. Mais il faut remarquer que la leucémie myéloïde chronique est une affection très rare à un si jeune âge et est plutôt l'apanage de l'adolescent, de l'adulte et même du vieillard.

Par conséquent, dans l'appréciation du pronostic des xanthomes disséminés, il faudra tenir compte de l'apparition possible d'un processus leucémique ultérieur.

TRAITEMENT

A l'inverse des xanthomatoses avec hyperlipémie et hypercholestérolémie qui réagissent fort bien au régime pauvre en stérols et en graisses, associé à l'administration de facteurs lipotropes : choline, inositol, méthionine et hormone lipocaïc, les xanthomes disséminés à lipides et cholestérol normaux ne semblent réagir ni aux traitements généraux, ni aux traitements locaux. Ces derniers, préconisés par SENDRAIL et BAZEX, consistent en des applications de neige carbonique et d'acide trichloracétique.

Seule, la radiothérapie paraît avoir une légère influence. Il est bien évident que ce traitement est d'une impérieuse nécessité dans les formes de xanthomatoses cutanées compliquées de leucémie, que nous avons décrites précédemment.

Récemment plusieurs auteurs s'en référant à la propriété que possède l'héparine de « disperser les grosses molécules lipidoprotidiques du plasma, et ce faisant, de jouer un rôle déterminant dans la régularisation humorale du métabolisme lipidique, ont préconisé son utilisation dans le traitement des xanthomes cutanés. Mais, comme le font remarquer CARTEAUD et MAMOU, « au lieu de l'utiliser par voie générale, il était normal de songer à l'utiliser par voie intra-dermique ou sous-cutanée dans les affections dermatologiques où un trouble local du métabolisme des lipides est justement incriminé ». Ces deux auteurs se sont d'ailleurs inspirés de l'exposé de T. CORNBLEET dans « l'American Arch. of Derm » en date du 10 février

1955. La technique mise au point par l'auteur américain consiste en une injection par semaine de 5.000 unités d'héparine répartie en plusieurs points, à l'intérieur et au-dessous des plaques xanthomateuses. Après une série de 12 à 15 injections, les xanthomes s'aplatissent, puis disparaissent. en laissant à leur place une petite zone bleutée. Carteaud et Mamou ont utilisé une héparine lyophillisée injectable par voie intra-dermique et sous-cutanée.

Cornbleet a étudié cette action de l'héparine locale sur huit malades. Sept présentaient des lésions cutanées de type tubéreux, mais l'un d'entre eux présentait, à n'en pas douter, un xanthome disséminé.

Par contre, Carteaud et Mamou ont étudié l'action de l'héparine locale dans un cas d'hyperlipémie essentielle et dans un cas de xanthomatose familiale. Dans le premier cas, les xanthomes paraissent extrêmement sensibles à l'héparine, dans le second cas, les tumeurs s'affaissent, mais ne disparaissent pas. Ce qui revient à dire que « l'héparine paraît agir dans les formes déjà sensibles à un autre traitement ».

Quoi qu'il en soit, comme le font remarquer les deux auteurs parisiens « ces résultats incitent à reprendre ce traitement dans des xanthomatoses très variées afin de voir dans quelles proportions ce traitement local est efficace ».

OBSERVATION DU MALADE

Le malade de notre observation a été suivi et traité dans le Service de la Clinique dermatologique du Professeur JOULIA.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Le malade T... F..., âgé de 79 ans, entre dans le service en janvier 1957. Il est adressé par son médecin traitant pour un syndrome douloureux du membre inférieur droit. Ce syndrome douloureux domine d'ailleurs le tableau clinique. Mais à l'examen, le Professeur JOULIA découvre sur le corps du patient une éruption généralisée d'éléments papuleux.

ANTECEDENTS

En 1952 : amputation de l'orteil droit, consécutive à un mal perforant.

A noter d'autre part les habitudes éthyliques non avouées du malade. Dans les antécédents héréditaires et collatéraux nous ne relevons rien de particulier.

EXAMEN PHYSIQUE

a) Examen dermatologique :

L'éruption dont le malade est porteur date d'environ une trentaine d'années et est absolument indolore si l'on s'en réfère aux dires du malade.

Il s'agit d'une éruption généralisée, d'éléments papuleux d'une taille allant d'une lentille à une pièce de 50 centimes, de consistance un peu ferme, mais non dure, de teinte rouge mais prenant une teinte chamois à la vitro-pression.

A noter que les éléments subissent une évolution un peu particulière. Leur consistance diminue, ils s'affaissent et leur teinte se ternit. Finalement ils disparaissent en laissant une zone de peau flétrie, atonique. Comme nous l'avons vu ,cette régression de certains éléments a déjà été notée par quelques auteurs.

b) Examen des divers appareils :

— *Appareil digestif :*

Langue saburrale,
Foie légèrement augmenté de volume et un peu douloureux à la palpation,
Pas d'ascite, ni de circulation collatérale veineuse.

— *Appareil cardio-vasculaire :*

Légère athéromatose,
Tension artérielle : 19-8.
Souffle systolique dont l'organicité n'est pas évidente.

— *Appareil pleuro-pulmonaire :* Rien à signaler.

— *Appareil génito-urinaire :*

Pollakiurie surtout nocturne, sans doute en rapport avec une atteinte prostatique.
Quelques douleurs à la miction.

— *Appareil spléno-ganglionnaire :*

Rate non percutable et non palpable.
Pas d'adénopathies.

— *Système nerveux :*

A noter *du point de vue de la motricité :* des trémulations discrètes des extrémités digitales,
Une légère amyotrophie des muscles de la loge antéro-externe de la jambe droite.
Pas de déficit moteur.

Du point de vue de la réflectivité :

Réflexes patellaires conservés.
Réflexes achilléens abolis.
Réflexes cutanés plantaires en flexion.
Réflexes cutanés abdominaux normaux.
Réflexes crémastériens normaux.

Du point de vue de la sensibilité :

Douleur à la palpation des masses musculaires du mollet plus marquée à droite.
Pas de zone d'anesthésie.

En bref : l'amyotrophie discrète des muscles de la loge antéro-externe de la jambe droite,

— l'abolition des réflexes achilléens.
— les myalgies de pression

sont en faveur d'une polynévrite à prédominance droite.

EXAMENS BIOLOGIQUES

— *Urines :*

Albumine : traces.
Sucre : néant.
Acétone : néant.

— *Sang :*

Urée : 0,35 gr.

Glycémie : 1,47 gr.

Cholestérol : 1,80 gr.

Lipides totaux : 5,90 gr.

— *Numération formule :*

Globules rouges : 3.500.000.

Globules blancs : 6.400.

Neutrophiles : 72 %.

Eosinophiles : 4 %.

Basophiles : 0 %.

Monocytes : 12 %.

Lymphocytes : 12 %.

Une épreuve *d'hyperglycémie provoquée* s'est avérée normale.

Des *tests hépatiques* ont été pratiqués et se sont avérés sensiblement normaux.

Electrophorèse : Protidogramme, Lipidogramme : sensiblement normaux.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Une biopsie des éléments cutanés a été pratiquée le 31-1-57.

Coupe n° 1, correspondant à un élément jeune :

Epithélium dépourvu de papilles, réduit à trois ou quatre couches de cellules de Malpighi. Pas de couche granuleuse. Le derme est composé d'un tissu conjonctif très délicat dissocié par des cellules variées. A un faible grossissement, on note des amas lympho-histiocytaires qui tranchent sur le reste de l'infil-

trat par leur teinte foncée. Ces amas sont en général périvasculaires ou périglandulaides. Autour de ces plages, cellules réticulaires à différents stades évoluant vers les cellules de Touton classiques avec centre foncé acidophile, noyaux en couronne et périphérie réticulée bleutée.

A la limite du derme et de l'hypoderme, le collagène réapparaît en blocs éosinophiles désagrégés, en boules parfois et on ne retrouve le conjonctif normal qu'à la limite du derme et de l'hypoderme, à la limite de l'infiltrat.

Coupe n° 2, correspondant à un élément adulte :

Les papilles sont couronnées et l'épithélium a gardé son épaisseur et sa structure normales. Granuleuse normale. Légère desquamation cornée en surface.

Au centre de la coupe, infiltrat histio-monocytaire disposé en traînées parallèles à la surface cutanée. Quelques rares cellules réticulaires et de Touton.

Sur les bords de la coupe, le derme papillaire et profond sont normaux. On note l'absence d'infiltrat, si bien que ce derme semble correspondre à une papule microscopique facilement différenciée du reste de la préparation.

Dans le derme moyen, vaste fente lymphatique probable ; derme profond sensiblement normal avec collagène dense pauvre en cellules. Parfois plages de collagène de teinte jaunâtre ou orange en voie de dégénérescence probable.

Coupe n° 3 correspondant à un élément flétri :

L'épithélium est très nettement atrophique. Au centre de la coupe, infiltrat bien limité lymphomonocytaire laissant une boule de conjonctif clair sous la basale. A ses deux extrémités il s'amenuise pour s'estomper et disparaître. Derme sensiblement normal inégalement coloré, qui semble imbibé d'œdème.

(Professeur agrégé Le Coulant).

Cette *réponse du laboratoire,* jointe à l'allure clinique de la maladie et à ses caractéristiques biologiques, a permis de poser le diagnostic de xanthomes disséminés.

TRAITEMENT

En raison du grand âge du sujet et de la bonne tolérance de ses lésions cutanées qui évoluent depuis une trentaine d'années, aucun traitement spécifique de la xanthomatose n'a été institué.

Toutefois, en raison de l'atteinte hépatique, on lui administre l'ensemble des facteurs lipotropes associés à des extraits hépatiques.

CONCLUSIONS

L'observation d'un malade nous a permis d'effectuer une revue que nous avons voulue aussi complète que possible des xanthomes disséminés.

Avec Froehlich et Thannhauser nous avons considéré cette affection comme une entité clinique et biologique bien définie par :

1° *Une éruption généralisée,* avec localisation élective des éléments cutanés aux plis de flexion des grandes articulations.

2° *Une lipémie et une cholestérolémie normales.*

En étudiant son évolution, nous nous sommes efforcés de démontrer que dans certains cas, le xanthome disséminé peut être beaucoup plus l'extériorisation d'une maladie générale et de système qu'une dermatose locale. Il faut tenir compte de ce fait dans l'appréciation du pronostic de l'affection.

En ce qui concerne les traitements, nous retiendrons la faillite des procédés banaux à base de facteurs lipotropes, et avec Carteaud et Mamou, nous préconiserons l'action de l'héparine locale en injection intradermique ou sous-cutanée selon la technique de Cornbleet.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : Le Doyen : R. SIGALAS.

Vu : Le Président du Jury
JOULIA.

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le 14 novembre 1957
Le Recteur :
F. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

Beauvais M. — Sur un cas de xanthome. *Thèse*, Bordeaux. 1954.

Bernheim M., Mouriquand et Coll. — Réticulose histio-monocytaire du nourrisson à forme de xanthomatose cutanée. *Réunion Lyonnaise de Pédiatrie*, tome XI, 1956.

Besnier E. — Du xanthome. *Gaz. des Hôpitaux*, 51, 643, 1878.

Carli G. — L'électrophorèse du sérum en clinique. Indications, applications pratiques. *Le Concours Médical, Paris*, 77, 40, 1955.

Carteaud A., Mamou H. — Sur deux cas de xanthomatoses : hyperlipémie essentielle et xanthomatose familiale. Action de l'héparine locale. *Sem. des Hôp. de Paris*, avril-juin 1956, 1501-1503.

Castagnet P. — Réticuloses tumorales bénignes de l'enfant. *Thèse*, Bordeaux, 1956.

Chauffard A. — Xanthélasma disséminé et symétrique sans insuffisance hépatique. *Bulletin de la Soc. de Méd. de Paris*, 1889.

Cornbleet T. — Local action of heparine on xanthomas. *Amer. Arch. of Dermatology*. Vol. 71, février 1955.

Cornbleet et Coll. — Androgenes and xanthomatose. *Arch. of Derm.*, août 1941, p. 248.

Denys P. et Malbrain H. — Contribution à l'étude des réticulo-endothélioses de l'enfant (la xantho-leucémie). *Arch. Françaises de Pédiatrie*, 1954, tome XI.

Dubreuil et Baudrimont A. — Manuel théorique et pratique d'Histologie.

Froehlich A.-L. — Les xanthomatoses. *Acta Medica Belgica*, 1951.

Freud P., Plachta A., Speer F. et Luhby A.-L. — Leukemic xanthomatosis.*Amer. Journ. of diseases of Child.* Vol. 88, 1, 1954.

Gans O. et Steigleder G.K. — Histologie der Hautkrankheiten, 1955.

Grabar P., Burtin P. — Analyse immuno-électrophorétique. *Presse Médicale,* 25-5-55.

Greenbaum G. — Xanthoma with erythema telangectodes and parapsoriasis. *Arch. of Derm. and Syph.,* 1926.

Legendre, Joltrian et Levy-Frankel. — Xanthomes généralisés et disséminés avec chéloïdes secondaires, lipémie, lipoïdémie. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 26, 539, 1912.

Macheboeuf. — Les cénapses lipido-protidiques. Exposés annales de biochimie médicale, 5, 71, 1945.

Mamou H., Carteaud A. et Lumbroso. — Diabète insipide et xanthomes disséminés. *Semaine des Hôpitaux de Paris,* 1953.

Missale G. et Coll. — Su due casi di xantomi. *Pathologica Genova,* mai-juin 1954.

Nanta A. — Les conceptions actuelles des xanthomatoses. *Bulletin de la Soc. Française de Dermatologie,* nov-déc. 1954, 61, n° 5, 401-423.

Nanta A. et Bazex. – Les dyslipoïdoses en dermatologie. *Annales de Derm. et Syph.,* juillet-août 1943.

Polano M.-K. — Xanthelasmata disseminata. *Derm. Z.,* 1938, t. 57, 1, 47.

Polonovsky. — Les dyslipoïdoses. Pathologie chimique. Ed. Masson, 1952.

Roussy G. — Précis d'anatomie pathologique.

Sendrail M. — Les syndromes de surcharge. *Encyclopédie médico-chirurgicale,* 1952.

Sendrail M. et Bazex A. — Contribution à l'étude clinique et anatomo-pathologique des lipidoses. *Ann. de Derm. et de Syph.,* 1941.

Sezary M. et Levy-Coblentz G. — De l'histiocytome au xanthome. *Bull. de la Soc. Fr .de Derm.,* 1933.

Spiegel L. — Disseminated xanthomatoses. *Arch. Derm. and Syph.,* 1938, tome 37, n° 6, 1282.

SPILLMANN et WATRIN J. — Contribution à l'étude du xanthome papuleux généralisé. *Bull. de la Soc. Franç. de Derm.* 26, 388, 1919.

TOURAINE A. — Génétique des dyslipoïdoses. *Ann. de Derm. et de Syph.*, 1943.

TURNER A.L., DAVIDSON J. et WHITE A.C. — Xanthomatosis. Some aspects of its bloods chemistry and pathology. *Edimbourg Medical*, 32, 153, 1925.

VAGUE J. — Les hypercholestérolémies. *Le Monde Médical*, juin 1956.

WILE U., ECKSTEIN H.C., CURTIS A.C. — Lipid studies in xanthoma. *Arch. Derm. Syph.*, 1929.